

BEST AVAILABLE COPY

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2004-323336

(43)Date of publication of application : 18.11.2004

(51)Int.Cl.

C30B 29/58
 G01N 1/28
 G01N 33/483
 // G01N 33/68

(21)Application number : 2003-124084

(22)Date of filing : 28.04.2003

(71)Applicant : MATSUSHITA ELECTRIC IND CO LTD

(72)Inventor : MOGI ITSURO

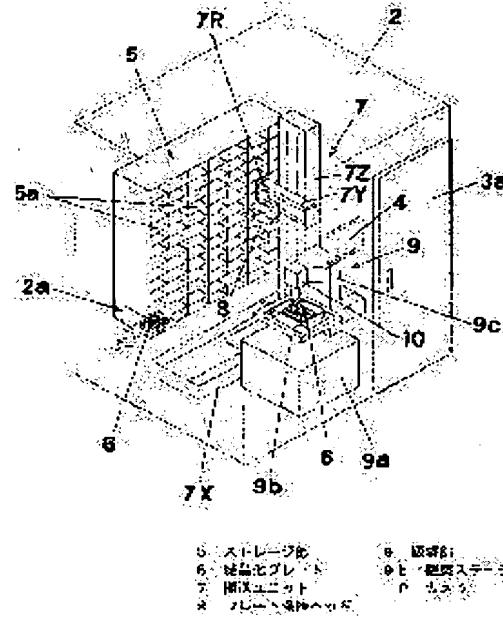
MATSUZAKI HIROFUMI
 KITAHARA HIDEYOSHI
 TSUKAMOTO MITSUHAYA
 SHIMOKAWA KOJI
 MAGOORI MASAKI

(54) INSTRUMENT FOR OBSERVING PROTEIN CRYSTAL

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide an instrument for observing a protein crystal with which observation work for detecting the protein crystal can be performed efficiently with high reliability.

SOLUTION: In the protein crystal observation instrument for observing the protein crystal in a protein solution held by a crystallization plate 6, a storage section 5 for accommodating the crystallization plate 6, an observation section 9 which has an observation stage 9b to which the crystallization plate 6 is set, observes the protein solution in the crystallization plate 6, and fetches as image data, and a transporting section 7 for transporting the crystallization plate 6 between the storage section 5 and the observation stage 9b are arranged in a constant temperature chamber 2 regulated to a prescribed temperature. Thereby, the observation work can be performed without taking the crystallization plate 6 out of the constant temperature chamber in the observation work with time, and the observation work for detecting the protein crystal can be performed efficiently with high reliability.



[Date of request for examination] 28.04.2004

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-323336

(P2004-323336A)

(43) 公開日 平成16年11月18日 (2004. 11. 18)

(51) Int.Cl.⁷
C30B 29/58
G01N 1/28
G01N 33/483
// G01N 33/68

F 1
C 30B 29/58
G 01N 33/483
G 01N 1/28
G 01N 33/68

テーマコード (参考)
2 G 045
2 G 052
4 G 077

審査請求 有 請求項の数 4 O L (全 20 頁)

(21) 出願番号 特願2003-124084 (P2003-124084)
(22) 出願日 平成15年4月28日 (2003. 4. 28)

(71) 出願人 000005821
松下電器産業株式会社
大阪府門真市大字門真1006番地
(74) 代理人 100097445
弁理士 岩橋 文雄
(74) 代理人 100103355
弁理士 坂口 智康
(74) 代理人 100109667
弁理士 内藤 浩樹
(72) 発明者 茂木 逸郎
東京都港区芝大門1丁目1番地30号 パナソニックファクトリーソリューションズ
株式会社内

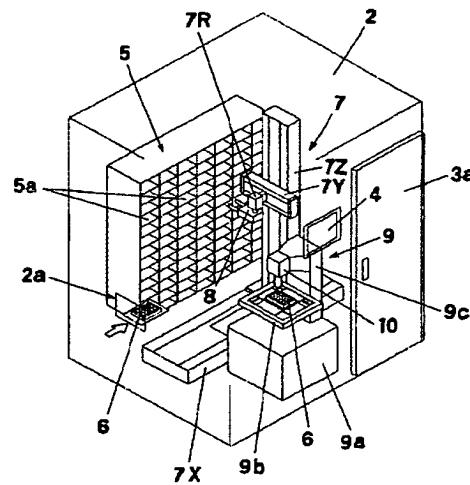
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】蛋白質結晶観察装置

(57) 【要約】

【課題】蛋白質結晶検出のための観察作業を効率よく高い信頼性で行うことができる蛋白質結晶観察装置を提供することを目的とする。

【解決手段】結晶化プレート6に保持された蛋白質溶液中の蛋白質結晶を観察する蛋白質結晶観察装置において、設定温度に温度調節された恒温室2内に、結晶化プレート6を収容するストレージ部5と、結晶化プレート6がセットされる観察ステージ9bを有し結晶化プレート6内の蛋白質溶液を観察して画像データに撮り込む観察部9と、結晶化プレート6をストレージ部5と観察ステージ9bとの間で搬送する搬送部7を配置する。これにより、経時的な観察作業において結晶化プレート6を恒温室外に取り出すことなく観察作業を行うことができ、蛋白質結晶検出のための観察作業を効率よく高い信頼性で行うことができる。



5 ストレージ部
6 結晶化プレート
7 搬送ユニット
8 プレート保持ヘッド
9 観察部
9b 観察ステージ
10 カメラ

【特許請求の範囲】

【請求項1】

1
結晶化容器に保持された蛋白質溶液中の蛋白質結晶を観察する蛋白質結晶観察装置であって、恒温室と、この恒温室内の温度を制御する温調手段と、複数の前記結晶化容器を収容するストレージ部と、観察対象の結晶化容器がセットされる観察ステージと、前記観察ステージにセットされた結晶化容器の蛋白質溶液を観察してその画像データを撮り込むカメラと、結晶化容器を前記ストレージ部と前記観察ステージとの間で搬送する搬送手段とを備え、前記ストレージ部、観察ステージ、カメラおよび搬送手段を前記恒温室内に配置したことを特徴とする蛋白質結晶観察装置。

【請求項2】

結晶化容器に保持された蛋白質溶液から蛋白質結晶を検出する蛋白質結晶観察装置であって、恒温室と、この恒温室内の温度を制御する温調手段と、複数の前記結晶化容器を収容するストレージ部と、前記結晶化容器の蛋白質溶液内で生成した蛋白質の結晶を検出する蛋白質結晶検出手段と、結晶化容器を前記ストレージ部と前記蛋白質結晶検出手段との間で搬送する搬送手段とを備え、前記ストレージ部、前記蛋白質結晶検出手段および前記搬送手段を前記恒温室内に配置したことを特徴とする蛋白質結晶観察装置。

【請求項3】

前記蛋白質結晶検出手段が、観察対象の結晶化容器がセットされる観察ステージと、前記観察ステージにセットされた結晶化容器の蛋白質溶液を観察してその画像データを撮り込むカメラと、前記画像データを処理して蛋白質溶液内の結晶を検出する画像処理部を備えたことを特徴とする請求項2記載の蛋白質結晶観察装置。

【請求項4】

前記蛋白質結晶検出手段が、結晶化容器の蛋白質溶液に光線を照射する照射手段と、照射された光線の拡散状況を検出して蛋白質溶液内の結晶の生成状態を判断する結晶化判断部を備えたことを特徴とする請求項2記載の蛋白質結晶観察装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、結晶化容器に保持された蛋白質溶液中の蛋白質結晶を観察する蛋白質結晶観察装置に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

近年遺伝子情報を医療などの分野に有効に利用するための取り組みが活発化しており、その基礎技術として遺伝子を構成する蛋白質の構造を解析する努力が行われている。この蛋白質の構造解析は、蛋白質を構成するアミノ酸が3次元の線状に連なった立体構造を特定するもので

あり、X線結晶構造解析などの方法によって行われる。

【0003】

このような蛋白質の構造解析を行うためには、まず解析対象の蛋白質を結晶化することが求められ、この蛋白質結晶化の方法として蒸気拡散法が知られている。この方法では、結晶化対象の蛋白質を含む蛋白質溶液から蒸発する溶媒成分を同一容器内に収容された結晶化溶液によって吸収させることにより、蛋白質溶液を過飽和状態に保って結晶を徐々に生成させる。従来より、この蒸気拡散法を用いて蛋白質の結晶化を行うための専用の容器や装置が提案されている（例えば特許文献1、2参照）。

【0004】

しかしながら、現状では結晶化を促進させるための結晶生育条件を理論的に特定することができず、各種の条件を変えながら多数の試験を系統的に実行した結果から最良の条件を求めるスクリーニングの手法を用いざるを得ない。このため、従来より対象となる蛋白質溶液を各種の結晶生育条件、すなわち前述の結晶化溶液の種類・濃度や生育温度を変化させた幾通りもの条件下で、試験を20
反復実行する必要があった。

【0005】

このような試験は、蛋白質溶液および結晶化溶液を収容した結晶化用のマイクロプレートなどの結晶化容器を特定温度に設定された恒温室内に保管し、結晶化の有無や進行度合いを時間経過に伴って観察することによって行われていた。そして蛋白質結晶検出のための観察作業は従来は専ら人手に依存しており、試験担当者が恒温室内から結晶化容器を取り出して顕微鏡視野内で蛋白質溶液を目視観察することによって、結晶化の進行状況をデータ化し記録する作業を行っていた。

【0006】

【特許文献1】

特開2002-233702号公報

【特許文献2】

特開2002-179500号公報

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

ところがこのような観察作業は、本来多大の手間と時間を要する煩瑣な作業であり、実験担当者に過大の作業負荷を強いるとともに、恒温室内から結晶化プレートを観察の都度取り出すことに起因して、次のような課題があつた。まず、恒温室内から常温雰囲気中に取り出した結晶化プレートは大気中の水分によって結露し易く、この結露によって顕微鏡観察時の明瞭な視野が妨げられ、観察を不正確なものとしていた。この結露による問題は、レーザ光を照射し、その拡散状況で結晶化の判断をするような場合にも生じてしまう。

【0008】

また結晶化プレートを恒温室内から取り出すと、結晶化プレートの温度が変化し当初設定された結晶生育条件が正

しく守られない。そしてこのような条件変動が反復して発生すると、結晶化条件を見い出すための試験結果そのものの信頼度を損なうこととなる。このように、従来の蛋白質結晶観察においては、観察作業を効率よく高い信頼性で行うことが困難であるという問題点があった。

【0009】

そこで本発明は、蛋白質結晶検出のための観察作業を効率よく高い信頼性で行うことができる蛋白質結晶観察装置を提供することを目的とする。

【0010】

【課題を解決するための手段】

請求項1記載の蛋白質結晶観察装置は、結晶化容器に保持された蛋白質溶液中の蛋白質結晶を観察する蛋白質結晶観察装置であって、恒温室と、この恒温室内の温度を制御する温調手段と、複数の前記結晶化容器を収容するストレージ部と、観察対象の結晶化容器がセットされる観察ステージと、前記観察ステージにセットされた結晶化容器の蛋白質溶液を観察して画像データに撮り込むカメラと、結晶化容器を前記ストレージ部と前記観察ステージとの間で搬送する搬送手段とを備え、前記ストレージ部、観察ステージ、カメラおよび搬送手段を前記恒温室内に配置した。

【0011】

請求項2記載の蛋白質結晶観察装置は、結晶化容器に保持された蛋白質溶液から蛋白質結晶を検出する蛋白質結晶観察装置であって、恒温室と、この恒温室内の温度を制御する温調手段と、複数の前記結晶化容器を収容するストレージ部と、前記結晶化容器の蛋白質溶液内で生成した蛋白質の結晶を検出する蛋白質結晶検出手段と、結晶化容器を前記ストレージ部と前記蛋白質結晶検出手段との間で搬送する搬送手段とを備え、前記ストレージ部、前記蛋白質結晶検出手段および前記搬送手段を前記恒温室内に配置した。

【0012】

請求項3記載の蛋白質結晶観察装置は、請求項2記載の蛋白質結晶観察装置であって、前記蛋白質結晶検出手手段が、観察対象の結晶化容器がセットされる観察ステージと、前記観察ステージにセットされた結晶化容器の蛋白質溶液を観察してその画像データを撮り込むカメラと、前記画像データを処理して蛋白質溶液内の結晶を検出する画像処理部を備えた。

【0013】

請求項4記載の蛋白質結晶観察装置は、請求項2記載の蛋白質結晶観察装置であって、前記蛋白質結晶検出手手段が、結晶化容器の蛋白質溶液に光線を照射する照射手段と、照射された光線の拡散状況を検出して蛋白質溶液内の結晶の生成状態を判断する結晶化判断部を備えた。

【0014】

本発明によれば、複数の結晶化容器を収容するストレージ部と、観察対象の結晶化容器がセットされる観察ステ

ージと、観察ステージにセットされた結晶化容器の蛋白質溶液を観察して画像データに撮り込むカメラと、結晶化容器をストレージと前記観察ステージとの間で搬送する搬送手段とを恒温室内に配置することにより、経時的な観察作業において結晶化容器を恒温室外に取り出すことなく観察作業を行うことができ、蛋白質結晶検出のための観察作業を効率よく高い信頼性で行うことができる。

【0015】

【発明の実施の形態】

次に本発明の実施の形態を図面を参照して説明する。図1は本発明の一実施の形態の蛋白質結晶観察装置の斜視図、図2は本発明の一実施の形態の蛋白質結晶観察装置の透視斜視図、図3は本発明の一実施の形態の蛋白質結晶観察装置の断面図、図4は本発明の一実施の形態の蛋白質結晶観察装置に使用される結晶化プレートの斜視図、図5、図7は本発明の一実施の形態の蛋白質結晶観察装置に使用される結晶化プレートの部分断面図、図6は本発明の一実施の形態の蛋白質結晶観察装置の観察部の部分断面図、図8は本発明の一実施の形態の蛋白質結晶観察装置の制御系の構成を示すブロック図、図9は本発明の一実施の形態の蛋白質結晶観察装置の蛋白質結晶検出処理機能を示す機能ブロック図、図10は本発明の一実施の形態の蛋白質結晶観察装置における観察動作のフロー図、図11は本発明の一実施の形態の蛋白質結晶検出方法を示すフロー図、図12は本発明の一実施の形態の蛋白質結晶観察装置に使用される結晶化プレートの部分断面図、図13は本発明の一実施の形態の蛋白質結晶検出方法における観察画像を示す図、図14は本発明の一実施の形態の蛋白質結晶検出方法における微分画像を示す図、図15は本発明の一実施の形態の蛋白質結晶検出方法における微分画像（マスク処理）を示す図、図16は本発明の一実施の形態の蛋白質結晶検出方法における細線化画像を示す図、図17は本発明の一実施の形態の蛋白質結晶検出方法における微分画像（ノイズ除去）を示す図、図18は本発明の一実施の形態の蛋白質結晶検出方法における二値化画像を示す図、図19は本発明の一実施の形態の蛋白質結晶検出方法におけるノイズ認識処理の説明図、図20は本発明の一実施の形態の蛋白質結晶観察装置の制御系の構成を示すブロック図である。

【0016】

まず図1、図2、図3を参照して、蛋白質結晶観察装置の全体構造を説明する。蛋白質結晶観察装置1は、蒸気拡散法により蛋白質溶液内で生成した蛋白質結晶を検出するための観察に使用される専用の観察装置である。

【0017】

図1、図2において、蛋白質結晶観察装置1は、箱形状の恒温室2内にストレージ部5、搬送ユニット7および観察部9を配置した構成となっている。恒温室2は内部

雰囲気を設定温度に保持する温調機能を備えており、図1に示すように、恒温室2の前面には、内部アクセス用の扉3a、前面からの操作・点検用の小扉3bおよび内部点検用の窓2b、表示部と操作・入力部とが一体となった制御パネル4が配設されている。そして、恒温室2の側面には観察対象を内部へ搬入するための搬入口2aが設けられている。搬入口2aは、搬入口開閉機構（図示省略）によって開閉自在となっている。

【0018】

次に図2、図3を参照して、恒温室2の内部構造を説明する。恒温室2の内部には、奥側壁面に沿って縦型棚形状のストレージ部5が配置されている。ストレージ部5は棚状に仕切られた複数の収納部5aを備えており、収納部5aには結晶化用のマイクロプレート6（以下、単に「結晶化プレート6」と略記する）が1つだけ収納される。すなわちストレージ部5は、複数の結晶化プレート6を収容する。結晶化プレート6は、蛋白質溶液中の蛋白質を結晶化させるために用いられる結晶化容器である。

【0019】

ストレージ部5の前面には搬送ユニット7が配置されている。搬送ユニット7は、Xテーブル7X、Yテーブル7Y、Zテーブル7Z、回転ヘッド7R、プレート保持ヘッド8を備えている。Xテーブル7Xは、床面に水平姿勢でX方向（ストレージ部5に平行な方向）に配設されており、Xテーブル7Xに立設されたZテーブル7Zには、Yテーブル7Yが水平姿勢で装着されている。Yテーブル7Yには回転ヘッド7Rが装着されており、回転ヘッド7Rの回転軸にはプレート保持ヘッド8が装着されている。Xテーブル7X、Yテーブル7Y、Zテーブル7Zを駆動することにより、プレート保持ヘッド8はストレージ部5の前面でX、Y、Z方向に移動する。また、回転ヘッド7Rを駆動することにより、保持ヘッド8の水平方向の向きを変更することができる。

【0020】

そしてこのXYZ方向の移動により、プレート保持ヘッド8は搬入口2aから搬入される結晶化プレート6をアーム8aによって挟んで保持し、ストレージ部5の指定された収納部5aに収納する。収納部5aで所定時間保持された結晶化プレート6は、プレート保持ヘッド8によって保持され、観察部9まで搬送される。搬送ユニット7は、結晶化プレート6をストレージ部5と観察ステージ9bとの間で搬送する搬送手段となっている。

【0021】

観察部9は基台9a上に立設されたフレーム9cに、観察ステージ9bを水平姿勢で装着し、観察ステージ9bの上方にカメラ10を配置した構成となっている。観察ステージ9bにはプレート保持ヘッド8によって搬送された結晶化プレート6が載置され、セットされる。観察ステージ9bに備えられたXYZ移動機構を駆動するこ

とにより、結晶化プレート6はX、Y、Z方向に移動する。そしてカメラ10は、観察ステージ9bにセットされた結晶化プレート6の蛋白質画像を観察して画像データに撮り込む。

【0022】

図4、図5を参照して、結晶化プレート6について説明する。図4に示すように、結晶化プレート6には複数のウェル6aが格子状に形成されている。ウェル6aは、円形の凹部の中心に円柱状の液保持部6bが設けられたいわゆるカルデラ状の液体収納用の凹部であり、ウェル6a内には、結晶化の対象となる試料、すなわち結晶化対象の蛋白質を含んだ蛋白質溶液13と、結晶化に用いられる結晶化溶液12とが分注される。

【0023】

図5はこれらの試料を収容した1つのウェル6aの断面を示している。ウェル6a内では、液保持部6bの頂部に設けられたポケット内に液滴状の蛋白質溶液13が載置状態で保持されており、液保持部6bを囲むリング状の貯液部6cには、結晶化溶液12が貯溜されている。

ウェル6aは、結晶化の対象となる蛋白質溶液を載置状態で下方から保持する液保持部6bと結晶化溶液12を貯溜する貯液部6cとを有する溶液収容部となっている。後述するように結晶化の開始に際しては、液保持部6bに保持された蛋白質溶液13に所定量の結晶化溶液12を貯液部6cから取り出して分注して混合した後、各ウェル6a上面に密封用のシール部材14が貼着される（図4参照）。

【0024】

この状態の結晶化プレート6を所定の温度雰囲気下で保管することにより、蛋白質溶液13中の溶媒成分を蒸発させ、これにより蛋白質溶液13の蛋白質濃度を過飽和状態にまで高めて蛋白質結晶を生成する。このとき、蛋白質溶液13から蒸発する溶媒と結晶化溶液12に吸収される蒸気とが平衡状態を保ちながら蛋白質溶液13からの溶媒の蒸発が緩やかに進行することにより、安定した結晶生成が行われる。

【0025】

観察部9はこのような結晶生成過程の結晶化プレート6を観察することにより、各ウェル6aにおける蛋白質結晶の有無や結晶化の度合いを検出する。すなわち、図6に示すように、観察ステージ9bにセットされた結晶化プレート6をカメラ10の下方に移動させ、観察対象のウェル6a内の液保持部6bをカメラ10の撮像光軸に位置合わせする。そして下方の照明装置11から照明光を照射した状態で、カメラ10によって結晶化プレート6を撮像することにより、結晶化プレート6に保持された蛋白質溶液の観察画像が撮り込まれる（図13参照）。

【0026】

なお、図4、図5は、結晶生成過程において蛋白質溶液

13を載置状態で下方から支持するシッティングドロップ法を用いた蒸気拡散法において用いられる結晶化プレート6の例を示しているが、これ以外にも、図7に示すようなウェル形状の結晶化プレート60を使用してもよい。この結晶化プレート60は、蛋白質溶液13の液滴を垂下状態で保持するハンギングドロップ法において用いられる。

【0027】

この例では、ウェル60Aは結晶化溶液12を貯留する貯液部を有するのみで液保持部は形成されておらず、結晶化対象の蛋白質溶液13の液滴（所定量の結晶化溶液12が混合されたもの）は、ウェル60Aを閉塞するガラス板14Aの裏面に垂下状態で保持される。すなわち蛋白質溶液13が滴下されたガラス板14Aを反転して、結晶化溶液12が分注されたウェル60Aを塞ぐよう貼着してウェル60Aを密封する。

【0028】

次に、図8を参照して、蛋白質結晶観察装置の制御系の構成を説明する。図8において、蛋白質結晶観察装置1は通信インターフェイス17を備えており、通信インターフェイス17はLANシステム16を介して蛋白質結晶観察装置1内部の制御処理を行う処理部20と上位制御部であるホストコンピュータ15との制御信号の授受を行う。

【0029】

処理部20は、データ記憶部21に記憶された各種データに基づいて、プログラム記憶部22に記憶された各種処理プログラムを実行することにより、後述する各種動作および処理機能を実現する。ここでは、プログラム記憶部22には、結晶検出プログラム22a、観察動作プログラム22bが記憶されており、これらのプログラムを実行することにより、後述する蛋白質溶液の観察動作および蛋白質溶液中の蛋白質結晶検出処理が行われる。本実施の形態では、結晶検出プログラム22aを実行する処理部20がカメラ10で撮り込んだ蛋白質溶液の画像データを処理して蛋白質溶液内の結晶を検出する画像処理部を構成し、カメラ10および結晶検出プログラム22aを実行する処理部20が蛋白質結晶検出手段を構成している。

【0030】

データ記憶部21は、処理画像記憶部21a、観察画像記憶部21b、結晶化情報記憶部21cを備えており、処理画像記憶部21aは、蛋白質結晶検出処理において各種の処理が行われた後の処理画像を記憶する。観察画像記憶部21bは、カメラ10によって撮り込まれた蛋白質溶液13の観察画像を記憶する（図13参照）。

【0031】

後述する蛋白質結晶検出処理においては、観察画像記憶部21bに記憶された観察画像が処理対象となる。結晶化情報記憶部21cは、結晶化情報、すなわち蛋白質結

晶検出処理において結晶化が検出された観察画像の画像データや、観察画像が取得されたプレート・ウェルを特定する情報および当該プレートを観察した観察時刻などの情報を記憶する。

【0032】

また処理部20には、表示処理部23、操作・入力処理部24、カメラ10、照明装置5、観察ステージ9b、搬入口開閉機構25、搬送ユニット7および温調ユニット26が接続されている。温調ユニット26は、ホストコンピュータ15から処理部20を経由して送られる温度指令に従って恒温室2の温度調整を行う。これにより、恒温室2内部の温度が設定温度に保たれる。

【0033】

搬送ユニット7は、処理部20からの制御信号に従って、恒温室2内における結晶化プレート6の搬送、すなわち恒温室2に設けられた搬入口2aを介して搬入される結晶化プレート6をストレージ部5の所定の収納部5aに収納する動作や、収納部5aから結晶化プレート6を取り出して観察部9へセットする動作などの搬送動作を行う。搬入口開閉機構25は、処理部20からの制御信号に従って搬入口2aの開閉を行う。

【0034】

また処理部20が観察ステージ9b、照明装置11、カメラ10を制御することにより、観察ステージ9bに保持された結晶化プレート6の移動、照明装置11による結晶化プレート6の照明、カメラ10による蛋白質溶液の画像の撮り込みが実行される。表示処理部23は、カメラ10によって撮り込まれた観察画像や各種の処理画像を表示するほか、データ入力時の案内画像などを制御パネル4の表示部に表示させる処理を行う。操作・入力処理部24は、制御パネル4などの入力装置を操作することにより、処理部20に対して操作指令やデータ入力を行う。

【0035】

次に図9の機能ブロック図を参照して、蛋白質結晶検出処理機能について説明する。図9において、微分処理部30は、観察画像記憶部21bに記憶されている観察画像（図13参照）、すなわちカメラ10によって撮り込まれた蛋白質溶液の画像を微分処理することにより、輝度変化の大きさを示す輝度変化情報から成る微分画像を生成する（図14参照）。ここで輝度変化情報とは、観察画像を構成する各画素における輝度の変化率を数値（輝度変化値）で示すものである。

【0036】

観察画像中では、背景領域や照明光が透過した部分など観察対象が存在しない領域では輝度変化は小さく、検出対象の蛋白質結晶の輪郭に該当する部分では輝度変化は大きい。したがって上述の微分画像においては、画像に撮り込まれた観察対象物の輪郭が輝度変化の大きい部分として抽出される。

【0037】

但し、この微分画像においては、検出目標である蛋白質結晶のみにならず、蛋白質溶液内に存在する結晶以外の沈殿物などの固形異物や、ウェル6a内の液保持部6bの形状や液滴の輪郭なども同様に輝度変化の大きい部分として抽出されるため、これらの検出目標以外の輝度変化の大きい部分をノイズとして除去するノイズ除去処理（後述）が行われる。

【0038】

微分画像記憶部31は、微分処理部30で生成された微分画像を記憶する。二値化処理部32は、微分画像記憶部31の微分画像を特徴部抽出用の閾値で二値化することにより、輝度変化情報のうち大きな輝度変化を示す輝度変化情報を特徴部分として残した二値化画像を得る（図15参照）。

そして二値化画像記憶部33は、二値化処理部32で得られた二値化画像を記憶する。結晶化判定部34は、二値化画像記憶部33に記憶された二値化画像の特徴部分より、蛋白質結晶の有無を判断する。

【0039】

ここで、二値化処理部32による二値化処理の対象となる微分画像には、以下に説明するマスク処理、ノイズ除去処理が実行される。そして除去の対象となるノイズを認識することを目的として、ノイズ除去処理に先立ってノイズ抽出用の二値化処理および細線化処理が実行される。

【0040】

まずマスク処理について説明する。マスク情報記憶部36は、マスク情報、すなわち観察画像内において蛋白質溶液を保持する結晶化容器である結晶化プレート6の形状（液保持部6bの形状）に由来して微分画像に現れる輝度変化情報、すなわち本来観察対象とする蛋白質溶液の観察画像中に含まれるノイズのうち、容器である結晶化プレート6の形状に由来して現れる容器ノイズを微分画像から除去するためのマスク情報（ここでは、液保持部6bに設けられたポケットの径寸法）を記憶する。マスク処理部35は、マスク情報記憶部36に記憶されたマスク情報に基づき、微分画像から容器ノイズを除去するマスク処理を行う。これにより、容器ノイズが除去された微分画像が得られる（図15参照）。

【0041】

次にノイズ除去処理について説明する。ここで行われるノイズ除去処理は、上述のマスク処理では除去できないノイズ、例えば液保持部6b頂部のポケット内に現れる蛋白質溶液の液滴の輪郭など、予め教示することができないノイズを対象としたものである。このため、ここでは微分画像中の情報からどの部分がノイズであるかをノイズ認識処理部38によって認識し、このノイズ認識結果に基づきノイズ除去処理部37が微分画像中のノイズ除去を行う。これにより、ノイズが除去された微分画像が得られる（図17参照）。

【0042】

ここでは、ノイズ認識の手法として、微分画像を細線化した細線化画像中の線の形状的特徴に基づき、これらの線が蛋白質結晶を示す图形の輪郭などの形状を示す形状線であるか、もしくは液滴の輪郭など明らかに蛋白質結晶を示す图形とは異なる線であるかを識別するようにしている。

【0043】

すなわちここに示すノイズ認識においては、まず二値化処理部39により、微分画像記憶部31に記憶された微分画像をノイズ抽出用の閾値で二値化処理する。そして細線化処理部40は、二値化処理された二値化画像を細線化処理する。すなわち、二値化画像中の各線要素を1画素幅の細い線に置き換える。これにより、微分画像中の輝度変化が大きい部分を示す範囲が細線化された複数の線から成る細線化画像が生成される（図16参照）。

【0044】

したがって、二値化処理部39および細線化処理部40は、微分画像をノイズ抽出用の閾値で二値化した後細線化処理することにより複数の線から成る細線化画像を得る細線化画像生成部を構成する。そして細線化画像記憶部41は、細線化画像生成部で生成された細線化画像を記憶する。

【0045】

ノイズ認識処理部38は、細線化画像記憶部41の細線化画像に含まれる複数の線の形状を個々に認識することにより、ノイズとみなす線を検出する。ノイズ除去処理部37は、微分画像記憶部31に記憶された微分画像から、ノイズ認識処理部38でノイズとみなされて検出された線に該当する輝度変化情報を微分画像記憶部31の微分画像より除去する。

【0046】

ここで、ノイズ認識処理部38がノイズとみなす線を検出するに際しては、後述するように複数のアルゴリズムを用いている。すなわち、線の長さおよび分岐数を求める、長さが所定値を超えて且つ分岐数が少ない線をノイズとみなす第1のアルゴリズム、線の長さおよび直線性を認識し、長さが所定値を超えて且つ直線性が高い線をノイズとみなす第2のアルゴリズム、さらには線の長さおよび当該線の近似直線に対する分散度合いを求める、長さが所定値を超えて且つ分散度合いが小さい線をノイズとみなす第3のアルゴリズムの3つを必要に応じて使い分け、または併用するようにしている。

【0047】

なお、マスク処理部35による容器ノイズ除去処理、ノイズ除去処理部37によるノイズ除去処理においては、上記例では微分画像記憶部31に記憶された微分画像を処理対象として実行する例を示しているが、二値化画像記憶部33に記憶された二値化画像を対象としてマスク処理部35による容器ノイズ除去処理、ノイズ除去処理

部37によるノイズ除去処理を実行するように構成してもよい。

【0048】

この蛋白質結晶観察装置は上記のように構成されており、次に蛋白質結晶を検出するための観察動作について、図10をのフローを参照して説明する。この観察動作は、処理部20が観察動作プログラム22bを実行することにより行われ、観察動作開始に際しては、上流側装置から搬入口2aを介して搬入された結晶化プレート6は、収納部5aに収容・保管されている。

【0049】

まず図10において、指定された結晶化プレート6を搬送ユニット7によって取り出して観察ステージ9cへ移動する(ST1)。そして先頭のウェル6aをカメラ10の直下の観察位置に位置決めする(ST2)。この後、照明装置11を点灯して、カメラ10によって画像取り込みを実行する(ST3)。そしてこの後、後述する蛋白質結晶検出処理が実行される(ST4)。

【0050】

このウェルを対象とした蛋白質結晶検出処理が終了したならば、次のウェルの有無を判断する(ST5)。ここで次のウェルがある場合には、次のウェルを観察位置に位置決めし(ST6)、(ST3)に戻って同様の処理を反復実行する。そして(ST5)にて次のウェル無しと判断されたならば、処理が完了した結晶化プレート6を収納部5aに返却する。そしてホストコンピュータ15に観察動作終了を通知して、観察動作実行処理を終了する。

【0051】

上述の観察動作において、結晶化プレート6を恒温室2から外部に持ち出すことなく全ての動作を行うことが可能となっており、観察の都度結晶化プレートを持ち出す方式と比較して、結晶化プレートの温度条件が変化することによる結晶育成条件のばらつきを排除してスクリーニング精度を向上させることができるとともに、結晶化プレートを冷却状態から室温に曝す際に生じる結露による観察視野の曇りが発生せず良好な観察結果を得ることが可能であり、蛋白質結晶検出のための観察作業を効率よく高い信頼性で行うことができる。

【0052】

次に、(ST3)において撮り込まれた観察画像および(ST4)にて実行される蛋白質結晶検出処理について説明する。まず観察対象の蛋白質溶液13の経時変化について、図12を参照して説明する。前述のように結晶化生成の開始に際しては、ウェル6aの液保持部6bには、所定割合の結晶化溶液12が加えられた蛋白質溶液13の液滴が載置される(図5参照)。図12(a)は、結晶化生成の初期における液保持部6bの断面を示しており、この段階では蛋白質溶液13の液滴は液保持部6bのポケットをほぼ満たした状態にあり、液滴内部

には未だ蛋白質結晶が見られない。

【0053】

ここで結晶生育条件、すなわち結晶化溶液12の組成・濃度や保管温度が望ましい条件に適っている場合には、蛋白質溶液13内では時間の経過とともに結晶化が進行する。図12(b)は、結晶化がある程度進行した状態における液保持部6bの断面を示している。この状態では、蛋白質溶液13中の溶媒成分が徐々に蒸発することにより、液保持部6bのポケット内で液滴が縮小するにつれて液滴の輪郭(矢印Bで示す)が、図12(a)の状態よりもポケット内部側に移動している。そして液滴の縮小によって露呈したポケット底面には、液滴内に含まれていた蛋白質が結晶化した蛋白質結晶13aが残留している。さらに液滴内部においても結晶化が進行し、蛋白質結晶13aが生成されている。

【0054】

図13は、図12(b)に示す状態における観察画像を示しており、液保持部6bのポケット内で溶媒の蒸発がある程度進行し体積が縮小した状態の液滴を上方から撮り込んだ画像が含まれている。この観察画像中では、図13に示すように、低輝度の背景画像(密ハッチング部で示す)中に、液保持部6bの頂部を示す環状部分A(疎ハッチング部で示す)が比較的高い輝度で現れている。

【0055】

そしてこの環状部分Aの内側のポケット内には、蛋白質溶液13の液滴が輝度が部分によって異なる画像として現れている。ここで、環状部分Aの内側で液滴が存在しない部分は下方からの照明光(図12(b)参照)が透過することによって高輝度部分となっており、蛋白質溶液13の液滴の輪郭Bはこの高輝度部分とのコントラストによって観察画像中で明瞭に現れている。また環状部分Aの内周に沿って、部分的に線状の高輝度部分Cが現れている。

【0056】

そして検出対象の蛋白質結晶13aは、環状部分Aの内側の領域に存在している。すなわち、蛋白質溶液13の液滴内部に存在する蛋白質結晶13aのうち、カメラ10による合焦レベルf(図12(b)参照)の近傍に存在する蛋白質結晶13aは、図13の観察画像中で合焦点が高く明瞭に現れ、合焦レベルfから外れた位置にある蛋白質結晶13aは合焦点が低くぼやけた輪郭で現れる。またポケットの表面に残置された形で存在する液滴外の蛋白質結晶13aも同様に、合焦点が低くぼやけた輪郭で現れる。さらにこれ以外にも、観察画像中には結晶化に至らなかった沈殿物などの固形異物が存在する。

【0057】

蛋白質結晶の検出において、観察画像中に現れるこれらの図形を目視観察によって正確に識別することは困難であり、検出対象の蛋白質結晶を高い信頼度で効率よく検

出すことができないため、本実施の形態に示す蛋白質結晶検出方法では、プログラム記憶部22に記憶された結晶検出プログラム22aを処理部20が実行することにより、観察画像に対して図11のフローに示す蛋白質結晶検出処理を行い、蛋白質結晶の識別を自動的に行わせるようにしている。

【0058】

まず、観察画像に対して微分処理を行う(ST11)。すなわち、予め観察画像記憶部21bに記憶された蛋白質溶液の観察画像を微分処理することにより、輝度変化の大きさを示す輝度変化情報からなる微分画像を生成する(微分処理工程)。これにより、図14に示すように、図13の観察画像中に現れている蛋白質結晶13aの外形を示す形状線や、液滴の輪郭B、環状部分Aの内周の高輝度部分Cなど、輝度変化が大きい部分が高輝度で現れる。なお、微分画像は本来各画素が輝度変化値に応じた明るさで現れる多値画像であるが、図14では図示の便宜のため白黒2値画像で表している。

【0059】

次いで、この微分画像に対して、マスク処理を行う(ST12)。ここでは、蛋白質溶液13を保持している結晶化プレート6の液保持部6bに由来する輝度変化情報を微分画像から除去する(容器ノイズ除去工程)。容器ノイズ除去は、結晶化プレート6の液保持部6bの形状として予め教示されているマスク情報に基づいて、蛋白質溶液13が保持されている可能性のない所定領域の輝度変化情報を除去することにより行われる。

【0060】

ここでは、図14に示す微分画像中の輝度変化情報のうち、蛋白質溶液13が保持されている範囲以外に存在する輝度変化が大きい部分、すなわち図13に示す環状部分Aの内周部を含んでこれらよりも外側の領域に現れる輝度変化が大きい部分をノイズとして除去する。これにより、図15に示すように、蛋白質結晶が存在する可能性がある領域のみを含んだ微分画像(マスク処理)が得られる。

【0061】

このようにしてマスク処理が行われた微分画像をノイズ抽出用の閾値で二値化処理し、さらに細線化処理を行う(ST13)。図16は、この細線化処理によって得られた細線化画像を示しており、微分画像中の高輝度部分、すなわちタンパク質結晶13aの形状線や液滴の輪郭などは、いずれも幅が1画素の線に置き換えられている。そしてこのようにして作成された細線化画像に基づいて、ノイズ抽出を行う。すなわち、細線化画像に含まれるノイズを認識する(ST14)。

【0062】

ここで、ノイズ認識方法の例を図19を参照して説明する。図19に示す例はいずれも、上述の輪郭Bに該当する線など、ある程度の連続した長さを有ししかも蛋白質

結晶の特徴的形状に合致しないものをノイズとみなして検出するものである。ここでは、細線化画像中の複数の線をまとまりごとにラベリングし、個々のラベルのうち、線の長さが所定値を超えるラベルについて以下に説明するアルゴリズムでノイズに該当するか否かを認識するようしている。この場合、細線化処理された画像を対象としてラベリングを行っていることから、ラベル面積そのものが各ラベルにおける線の長さを示している。

【0063】

図19(a)はこのノイズ認識の第1のアルゴリズムを示している。まず、線の長さが所定値を超えるラベルについて、ラベルを構成する線が分岐する分岐点を求め、求められた分岐点の数に基づいてノイズであるか否かを判定する。例えば図19(a)の(イ)に示すラベルL1の例では、線nの長さは所定値以上であるものの、分岐点Pが多いことからノイズとはみなされない。

【0064】

これに対し(ロ)に示すラベルL2の例では、線nの長さは所定値以上であり、しかも分岐点Pが1つしかなく、「分岐数が少ない」と判断する判定値を超えていないことからノイズとみなされる。すなわち第1のアルゴリズムの例では、ノイズ認識工程において、線の長さおよび分岐数を求め、長さが所定値を超え且つ分岐数が少ない線をノイズとみなすようしている。なお、分岐点の数に基づいてノイズであるか否かを判断する別の方法として、線の長さを分岐数で割った値が所定の長さを超えていなければ分岐数が少ない線と判断するようにしてもよい。

【0065】

図19(b)は第2のアルゴリズムを示している。ここでは、線の長さが所定値を超えるラベルについて、ラベルを構成する線の直線性を判定することによってノイズであるか否かを判定する。例えば図19(b)に示すラベルL3において、ラベルを構成する線nの探索を行い、探索起点PSから探索を開始した線nが、探索終点PEにおいて予め規定された探索許容幅Vの範囲内に収まっている場合に直線性が高いと判断し、この線nをノイズと判定する。すなわち第2のアルゴリズムの例では、ノイズ認識工程において、線の長さおよび直線性を認識し、長さが所定値を超え且つ直線性が高い線をノイズとみなすようしている。

【0066】

さらに図19(c)は第3のアルゴリズムを示している。ここでは、ラベルを構成する複数の線の近似直線に対する分散度合いを求ることによってノイズであるか否かを判定する。例えば図19(c)の(イ)に示すラベルL4において、ラベルを構成する複数の線n全体を近似する近似直線ANを求める。そしてこの近似直線ANを挟む所定枠M内において、線nの近似直線ANに対する分散度合いを求める。この場合には、複数の線nが

錯綜して状態にあることから分散度合は大きく、ノイズとはみなされない。

【0067】

これに対し、(ロ)に示すラベルL5の例では、線nは近似直線ANにほぼ沿っており近似直線ANに対する分散度合は小さいことからノイズとみなされる。すなわち第3のアルゴリズムの例では、ノイズ認識工程において、線の長さおよび当該線の近似直線に対する分散度合を求める、長さが所定値を超える分散度合が小さい線をノイズとみなすようにしている。

【0068】

そしてこのようにしてノイズが認識されたならば、ノイズとみなされて検出された線を二値化処理された微分画像から除去するノイズ除去処理を行う(ST15)。すなわち、(ST13)、(ST14)、(ST15)においては、微分画像をノイズ抽出用の閾値で二値化した後細線化処理することにより、複数の線からなる細線化画像を得る(細線化画像生成工程)。

【0069】

そして生成された細線化画像に含まれる複数の線の形状を個々に認識することにより、ノイズとみなす線を検出し(ノイズ認識工程)、ノイズ認識工程で検出したノイズとした線に該当する輝度変化情報を微分画像より除去する(ノイズ除去工程)。図17は、このようにしてノイズが除去された微分画像(ノイズ除去)を示している。

【0070】

この後、蛋白質結晶に該当する可能性が高い特徴部分の抽出を行う。まず、微分画像(ノイズ除去)を特徴部分抽出用の閾値で二値化処理する(ST16)。すなわち、微分画像を特徴部抽出用の閾値で二値化することにより、大きな輝度変化を示す輝度変化情報を特徴部分として残した二値化画像を得る(二値化処理工程)。ここで用いられる閾値は、前述のノイズ抽出用の閾値よりも高い値に設定される。

【0071】

また、二値化処理工程においては、特徴部分についてラベリングを行い、面積が所定値よりも大きいラベルのみを残してその他を消去する処理を行う。これにより、蛋白質結晶である可能性が少ない小さな特徴部分がノイズとみなされて除去される。図18は、このようにして得られた二値化画像を示しており、この画像中には、蛋白質結晶である可能性が高い特徴部分のみが現れている。そして得られた二値化画像記憶部33に記憶される。

【0072】

なお、前述の容器ノイズ除去工程、ノイズ除去工程を、二値化画像記憶部33に記憶された二値化画像を対象として行うようにしてもよい。この場合には、二値化画像中に残された特徴部分のうち、ノイズとみなされた検出された線に該当するものを二値化画像から除去する。

【0073】

この後、得られた二値化画像を対象として結晶化判定を行う(ST17)。例えば、二値化画像中の特徴部分が少ない場合には、結晶化が進行している可能性無しと判断し、特徴部分が多い場合には、結晶化が進行している可能性ありと判断する。特徴部分の多い少ないは、特徴部分に相当する面積の合計を所定値と比較することによって決定される。すなわちここでは、二値化画像の特徴部分より蛋白質結晶の有無を判断する(結晶化判定工程)。

【0074】

そしてここで結晶化の可能性がなしと判定されたならば、処理を終了する。また(ST18)にて結晶化の可能性ありと判定されたならば、当該処理において対象とした観察画像が得られた結晶化プレート6を示す結晶化プレート情報、ウェル情報、観察画像、観察時刻などの結晶化情報を結晶化情報記憶部21cに記憶し(ST19)、当該観察画像を対象とした蛋白質検出処理を終了する。

【0075】

上記説明したように、本実施の形態に示す蛋白質結晶検出においては、蛋白質溶液の画像を微分処理することにより、検出対象の蛋白質結晶の輪郭に相当する部分を輝度変化が大きい部分としてとしてまず抽出する。そしてこの輝度変化が大きい部分を特徴部抽出用の閾値で切り分けることにより、大きな輝度変化を示す部分を特徴部分として残した二値化画像を求める。そして蛋白質結晶の有無の判断を、この二値化画像の特徴部分より行うようしている。これにより、個人的な熟練度の相違による結晶検出作業の効率や検出結果の信頼性のばらつきを排除することができ、蛋白質結晶の検出を効率よく高い信頼性で行うことができる。

【0076】

なお上記実施の形態では、二値化画像の特徴部分にノイズを含まないようにマスク処理部35やノイズ除去処理部37で処理を行っているが、容器の形状や照明の条件等によりノイズを殆ど含まない観察画像が得られる場合には、マスク処理部35やノイズ除去処理部37での処理を省略することができる。

【0077】

なお、上記実施の形態では、カメラ10および結晶検出プログラム22aを実行する処理部20で蛋白質結晶検出手段を構成する例を示したが、蛋白質結晶検出手段としては、特開平6-116098号公報に開示されているように、結晶化溶液の蛋白質溶液にレーザ光等の光線を照射する照射手段と、照射された光線の拡散状況を検出して蛋白質溶液内の結晶の生成状態を判断する結晶化判断部を備えたものでもよい。

【0078】

50 また上記実施の形態では、結晶検出処理機能および結晶

化情報記憶機能を蛋白質結晶観察装置1に含ませた例(図8参照)を示したが、図20に示すような構成を採用してもよい。この例では、結晶検出処理機能および結晶化情報記憶機能は、蛋白質結晶観察装置1Aではなく、ホストコンピュータ15Aが備えている。

【0079】

すなわち、図8に示す観察画像記憶部21b、結晶検出プログラム22a、処理画像記憶部21a、結晶化情報記憶部21cの各機能はホストコンピュータ15Aの機能の一部となっており、結晶検出プログラム22aを実行するホストコンピュータ15Aがカメラ10で撮り込んだ蛋白質溶液の画像データを処理して蛋白質溶液内の結晶を検出する画像処理部を構成する。

【0080】

そして蛋白質結晶観察装置1Aのデータ記憶部21Aからは処理画像記憶部21a、結晶化情報記憶部21cの機能が除外されており、プログラム記憶部22Aから結晶検出プログラム22aが除外されている。このような構成を採用することにより、恒温室2を備えた蛋白質結晶観察装置1Aから離れた遠隔場所で結晶検出処理のみを分離して実行し、必要な結晶化情報を取得して蓄積することが可能となる。

【0081】

【発明の効果】

本発明によれば、複数の結晶化容器を収容するストレージ部と、観察対象の結晶化容器がセットされる観察ステージと、観察ステージにセットされた結晶化容器の蛋白質溶液を観察して画像データに取り込むカメラと、結晶化容器をストレージ部と観察ステージとの間で搬送する搬送手段とを恒温室内に配置したので、経時的な観察作業において結晶化容器を恒温室外に取り出すことなく観察作業を行うことができ、蛋白質結晶検出のための観察作業を効率よく高い信頼性で行うことができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の一実施の形態の蛋白質結晶観察装置の斜視図

【図2】本発明の一実施の形態の蛋白質結晶観察装置の透視斜視図

【図3】本発明の一実施の形態の蛋白質結晶観察装置の断面図

【図4】本発明の一実施の形態の蛋白質結晶観察装置に使用される結晶化プレートの斜視図

【図5】本発明の一実施の形態の蛋白質結晶観察装置に使用される結晶化プレートの部分断面図

【図6】本発明の一実施の形態の蛋白質結晶観察装置の観察部の部分断面図

【図7】本発明の一実施の形態の蛋白質結晶観察装置に使用される結晶化プレートの部分断面図

【図8】本発明の一実施の形態の蛋白質結晶観察装置の制御系の構成を示すブロック図

【図9】本発明の一実施の形態の蛋白質結晶観察装置の処理機能を示す機能ブロック図

【図10】本発明の一実施の形態の蛋白質結晶観察装置における観察動作のフロー図

【図11】本発明の一実施の形態の蛋白質結晶検出方法を示すフロー図

【図12】本発明の一実施の形態の蛋白質結晶観察装置に使用される結晶化プレートの部分断面図

【図13】本発明の一実施の形態の蛋白質結晶検出方法における観察画像を示す図

【図14】本発明の一実施の形態の蛋白質結晶検出方法における微分画像を示す図

【図15】本発明の一実施の形態の蛋白質結晶検出方法における微分画像(マスク処理)を示す図

【図16】本発明の一実施の形態の蛋白質結晶検出方法における細線化画像を示す図

【図17】本発明の一実施の形態の蛋白質結晶検出方法における微分画像(ノイズ除去)を示す図

【図18】本発明の一実施の形態の蛋白質結晶検出方法における二値化画像を示す図

【図19】本発明の一実施の形態の蛋白質結晶検出方法におけるノイズ認識処理の説明図

【図20】本発明の一実施の形態の蛋白質結晶観察装置の制御系の構成を示すブロック図

【符号の説明】

2 恒温室

5 ストレージ部

6 結晶化プレート

6a ウエル

30 6b 液保持部

6c 貯液部

7 搬送ユニット

8 プレート保持ヘッド

9 観察部

9b 観察ステージ

10 カメラ

12 結晶化溶液

13 蛋白質溶液

13a 蛋白質結晶

40 20 処理部

21a 処理画像記憶部

21b 観察画像記憶部

21c 結晶化情報記憶部

22a 結晶検出プログラム

22b 観察動作プログラム

30 微分処理部

31 微分画像記憶部

32 二値化処理部(特徴部分抽出)

33 二値化画像記憶部

50 34 結晶化判定部

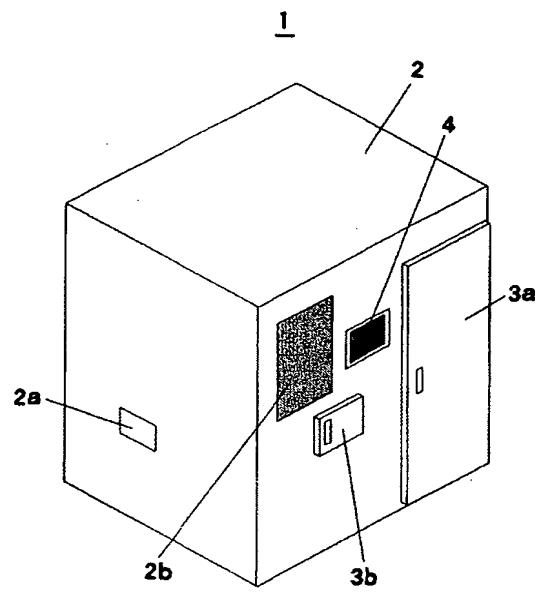
19

20

35 マスク処理部
37 ノイズ除去処理部
38 ノイズ認識処理部

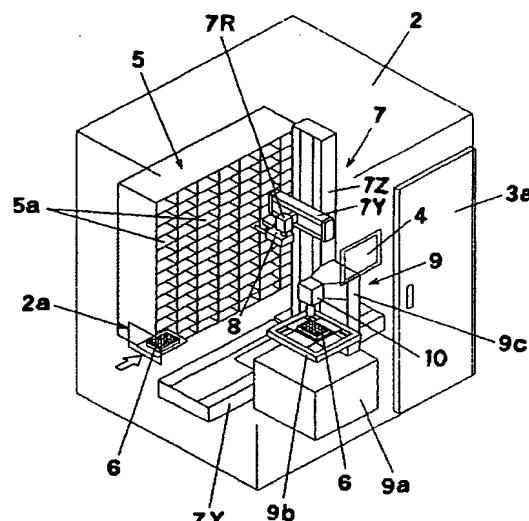
39 二値化処理部(ノイズ抽出)
40 細線化処理部

【図1】



2 恒温室

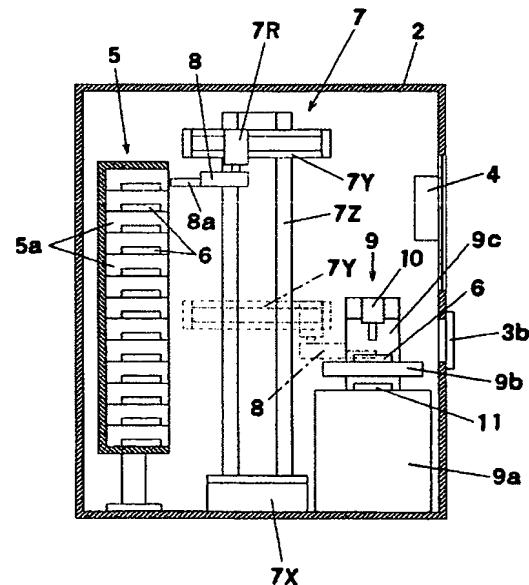
【図2】



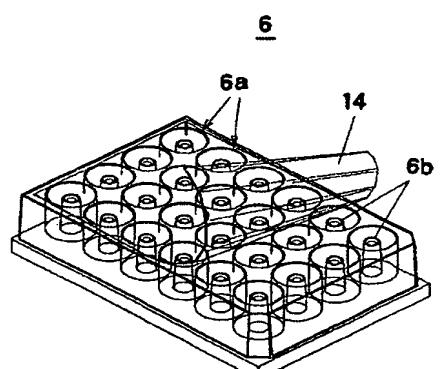
5 ストレージ部
6 結晶化プレート
7 運送ユニット
8 プレート保持ヘッド

9 観察部
9b 観察ステージ
10 カメラ

【図3】

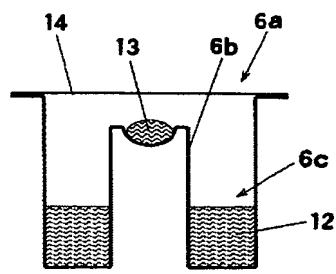


【図4】



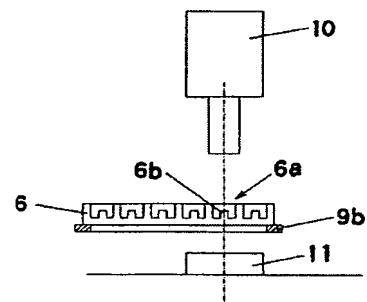
6a ウエル
6b 液保持部

【図5】

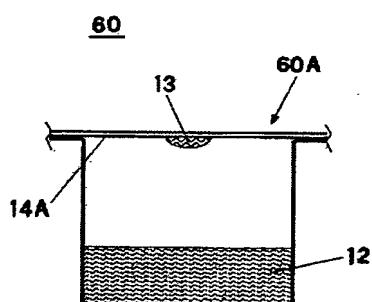


6c 脲液部
12 結晶化溶液
13 蛋白質溶液

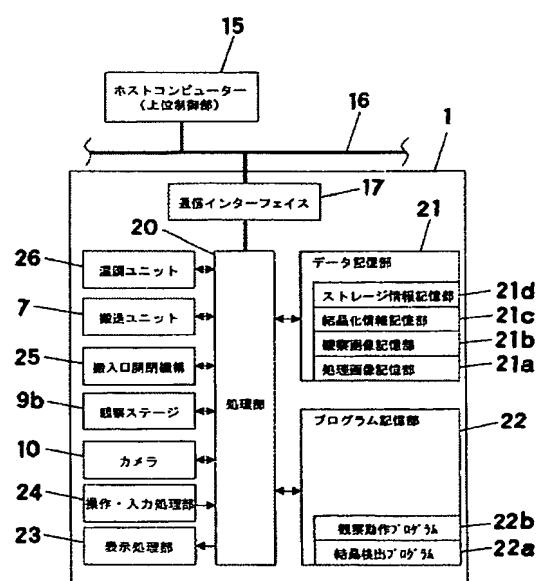
【図6】



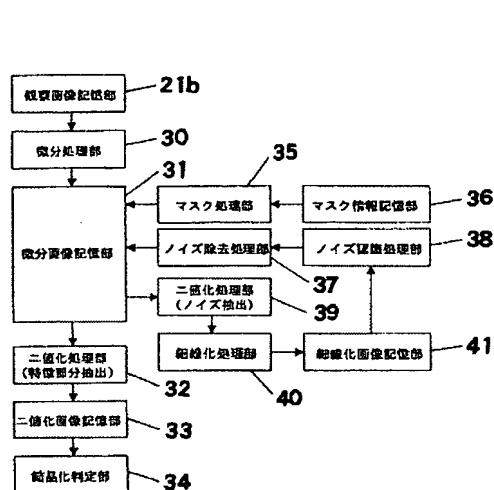
【図7】



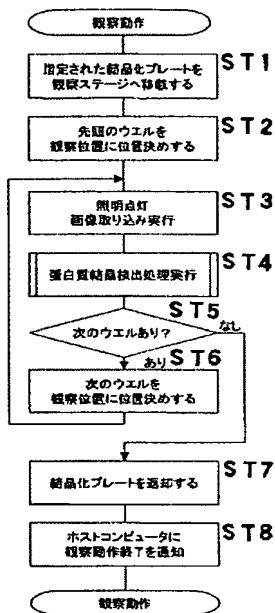
【図8】



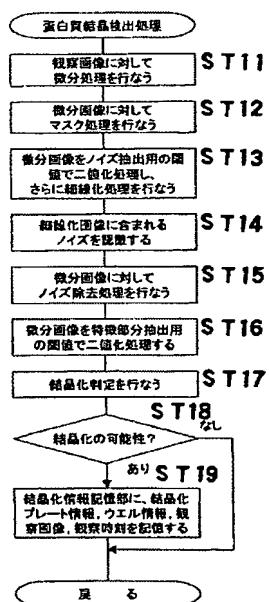
【図9】



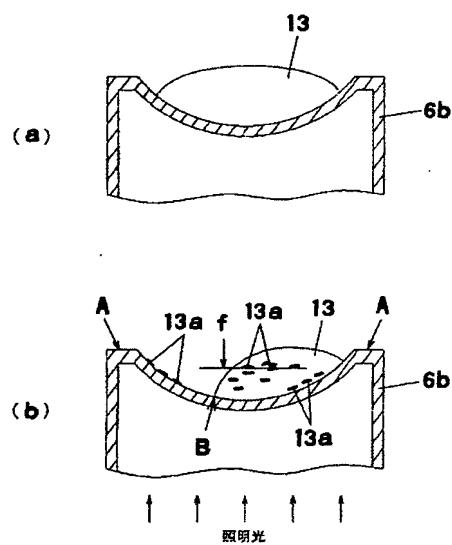
【図10】



【図11】

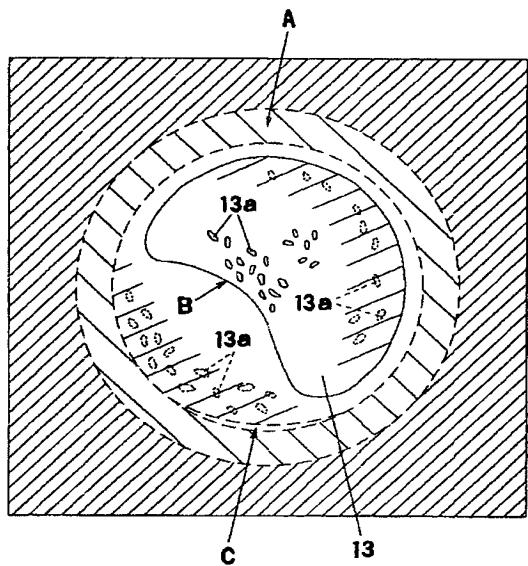


【図12】

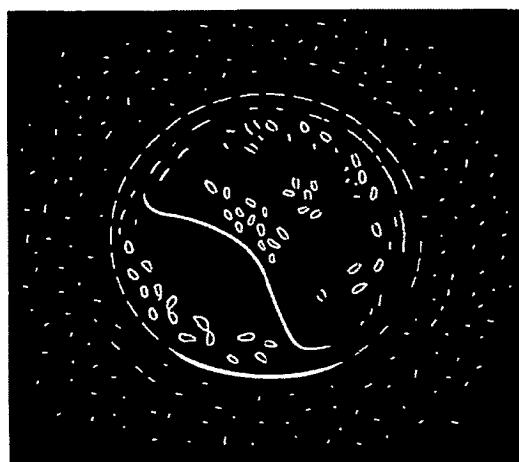


13 ◦ 蛋白質結晶

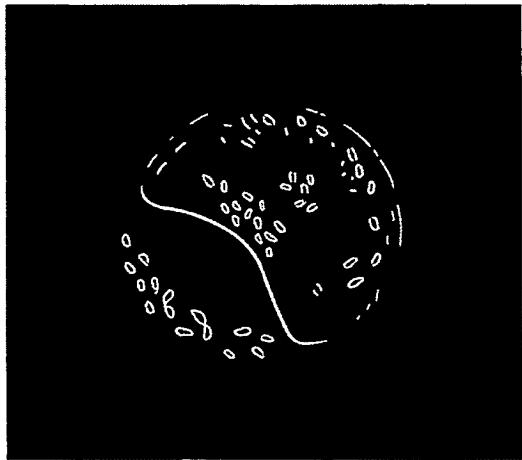
【図13】



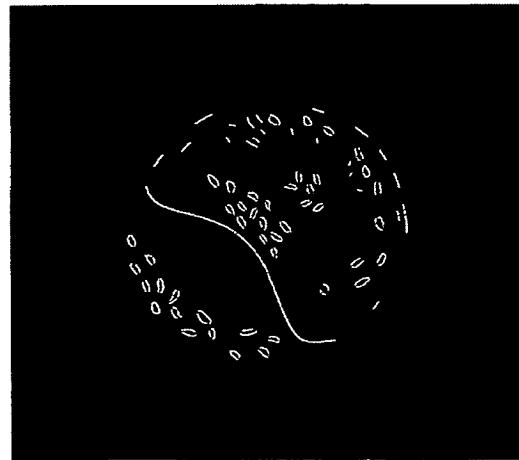
【図14】



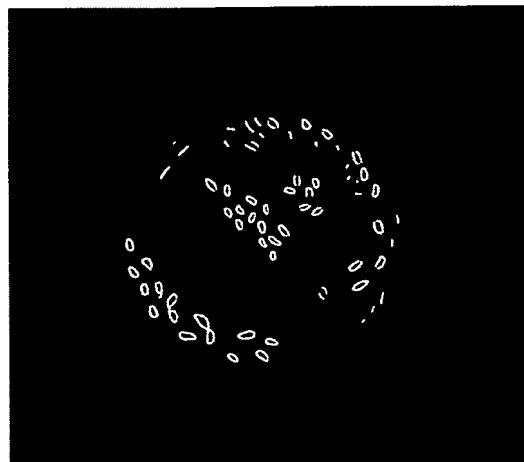
【図15】



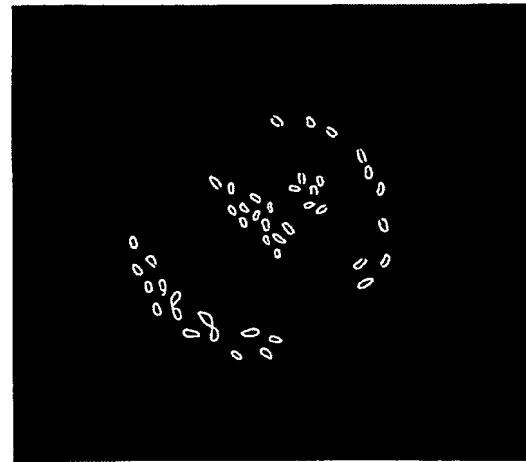
【図16】



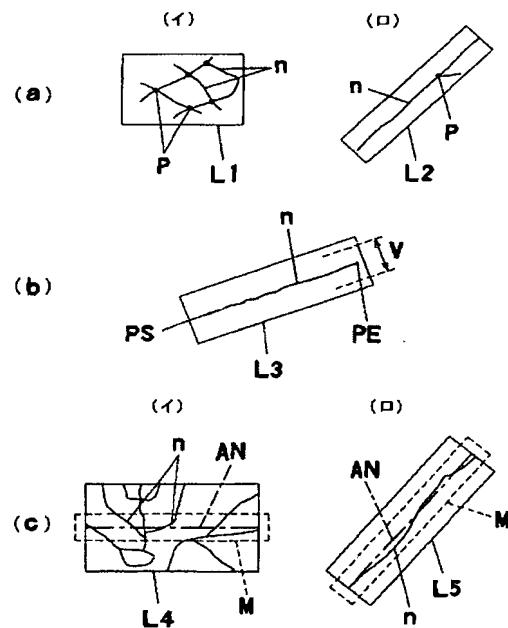
【図17】



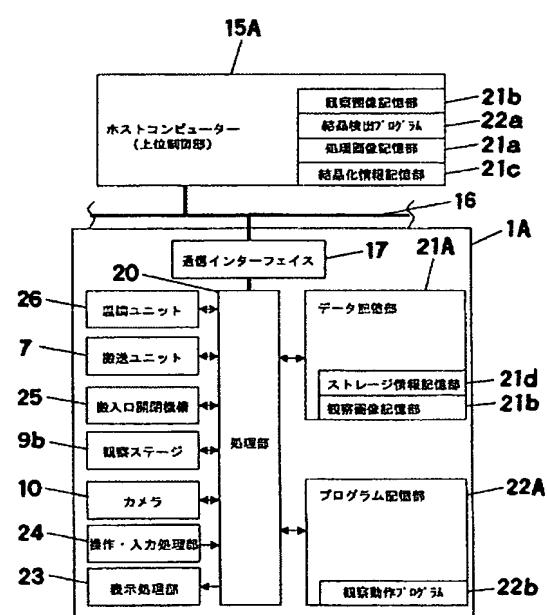
【図18】



【図19】



【図20】



フロントページの続き

(72)発明者 松▲崎▼ 浩文
東京都港区芝大門1丁目1番地30号 パナソニックファクトリーソリューションズ株式会社内
(72)発明者 北原 秀吉
東京都港区芝大門1丁目1番地30号 パナソニックファクトリーソリューションズ株式会社内
(72)発明者 塚本 満早
東京都港区芝大門1丁目1番地30号 パナソニックファクトリーソリューションズ株式会社内
(72)発明者 下河 浩二
東京都港区芝大門1丁目1番地30号 パナソニックファクトリーソリューションズ株式会社内
(72)発明者 馬郡 正貴
F ターム(参考) 2G045 BA14 DA36 FA16 FA19 JA01
2G052 AA26 AD29 EB12 HB06 HC22
4G077 AA04 BF05 EH10 HA20

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER: _____**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.
As rescanning these documents will not correct the image
problems checked, please do not report these problems to
the IFW Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)